



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

# LA MEMORIA

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione  
Neuropsicologica AA 2023-24

Campus di Cesena-Università degli Studi di Bologna

Prof. Maria Angela Molinari

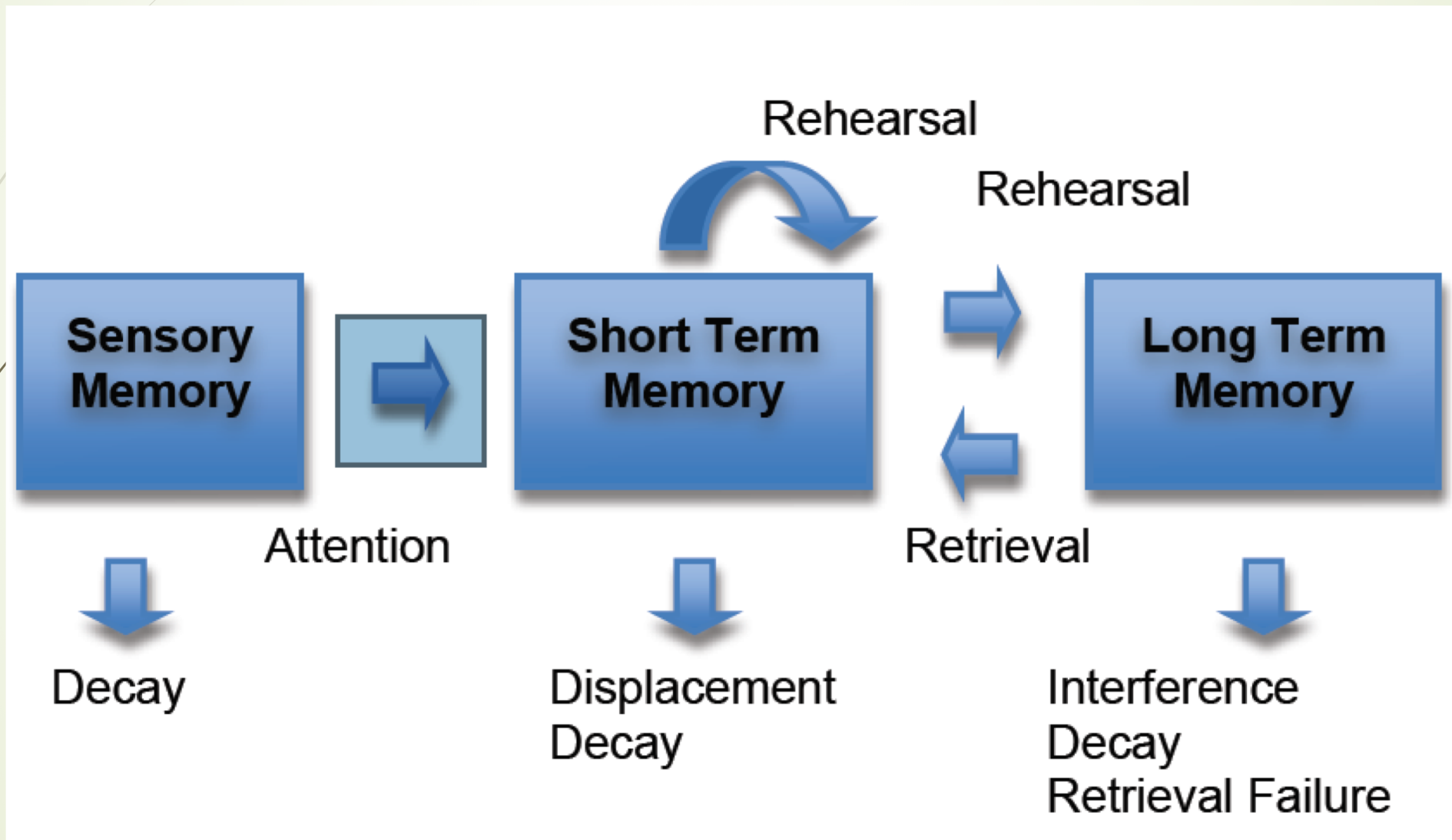
# Metodi di studio della memoria

- **METODI DIRETTI**--> rievocazione intenzionale di eventi passati
  - Prove di rievocazione: libera, seriale, guidata
  - Prove di riconoscimento
- **METODI INDIRETTI**--> non indagano esplicitamente la memoria del soggetto ma si basano su compiti cognitivi che possono essere facilitati da materiale presentato precedentemente. La persona in modo accidentale/implicito apprende del materiale. Questa ritenzione influenza il compito cognitivo che il soggetto viene chiamato a svolgere

# Metodi di studio della memoria

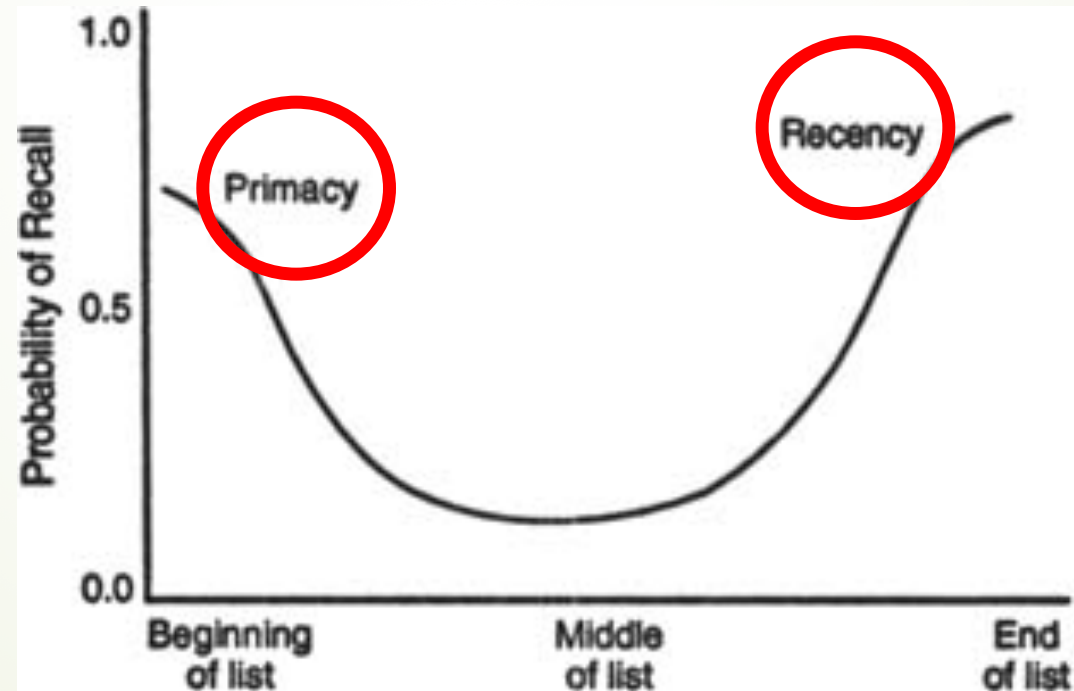
- La facilitazione sul compito cognitivo è una misura indiretta dell'esistenza di una traccia mnestica appresa in modo inconsapevole
  - priming di ripetizione per cui l'esposizione ad uno stimolo influenza la risposta a stimoli successivi (es. utilizzato per la pubblicità)
  - priming semantico o associativo in cui la presentazione di un elemento (*prime*) prima di uno stimolo bersaglio facilita le risposte allo stimolo bersaglio se entrambi appartengono alla stessa categoria (parola-> ROSSO; lettura parola-POMODORO; parola-> VIOLA; lettura parola-POMODORO)

# TIPI DI MEMORIA-MBT (1971 Modello di Atkinson e Shiffrin)

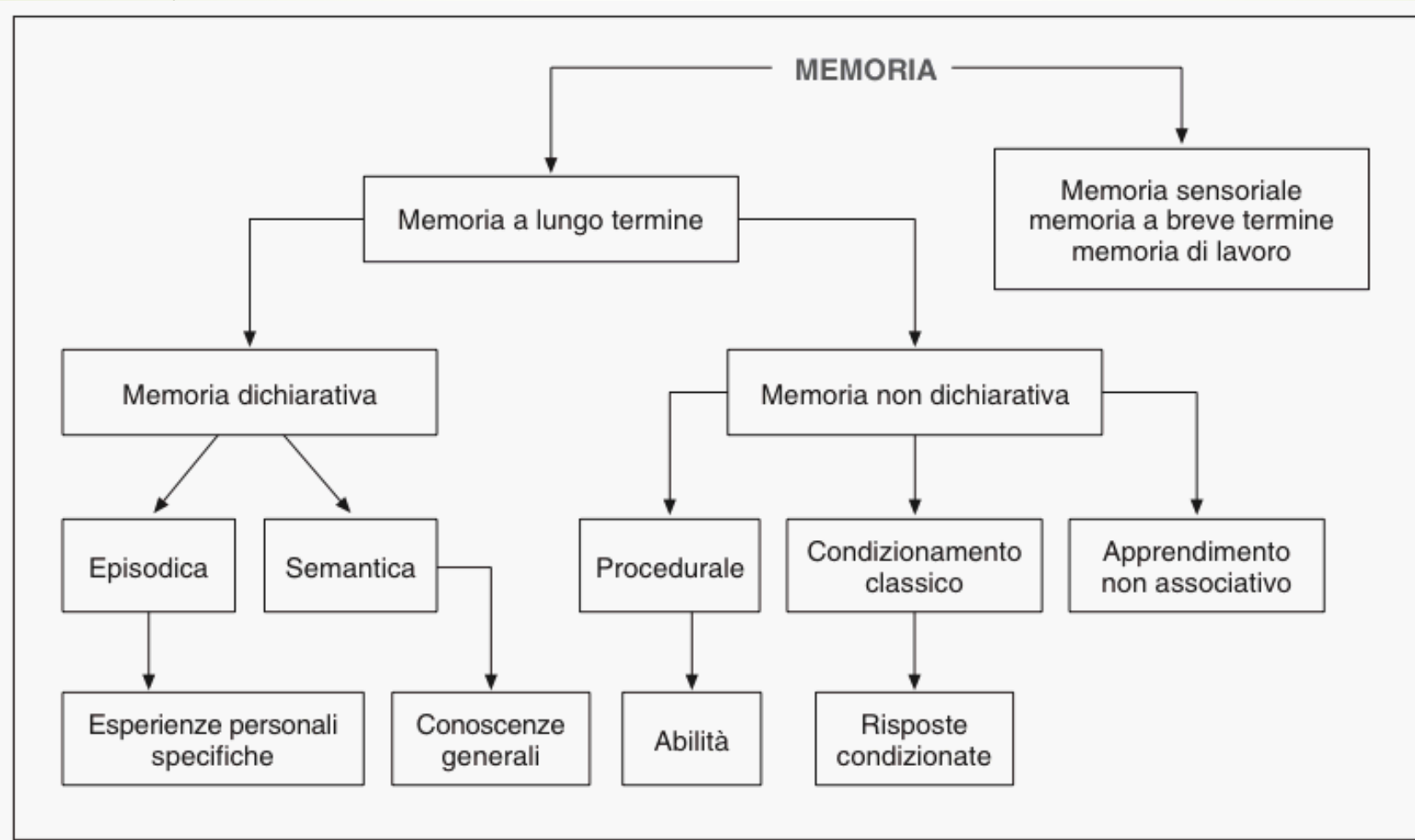


# MBT e MLT

La rievocazione libera immediata di una lista di parole determina 2 effetti: **primacy e recency effect**, suggestivi dell'esistenza di due magazzini di memoria: MBT e MLT



# TIPI DI MEMORIA-MLT



# Dissociazioni: deficit di memoria a breve termine

- anni '70 si supera il concetto che la memoria sia una facoltà singola
- vengono descritti pazienti con un disturbo di MBT ma non amnesici e pazienti amnesici con una normale MBT
- soggetti con amnesia tipica hanno solitamente un danno temporale mediale o diencefalico con difficoltà ad acquisire nuove informazioni
- soggetti con deficit MBT hanno di solito un danno temporo-parietale sinistro: non riescono a ripetere immediatamente sequenze di stimoli (1-2 item) ma sono in grado di apprendere nuove informazioni

# MEMORIA A BREVE TERMINE

- ▶ ha ampiezza limitata che NON dipende dalle caratteristiche fisiche degli stimoli (*lettere vs chunks*)
- ▶ durata della traccia mnestica pari a pochi secondi
- ▶ non è un sistema unitario ma comprende delle componenti indipendenti ognuna con un suo substrato anatomico

si distinguono

sistema che  
immagazzina  
informazioni  
verbali

sistema che  
immagazzina  
informazioni  
spaziali



# La memoria a breve termine

- la MBT NON coincide con la WM
- la MBT è uno spazio di lavoro in cui l'informazione è mantenuta temporaneamente prima e durante l'impiego di procedure e strategie per risolvere i problemi, per comprendere delle frasi o per imparare nuove parole
- quindi i pazienti con deficit di MBT hanno difficoltà nella ritenzione non nelle procedure e strategie che invece sono alterate quando il deficit è di WM

# La memoria a breve termine: uditivo-verbale

- la MBT uditivo-verbale è anche definita circuito fonologico (Baddeley e Hitch, 1974) perché il materiale è codificato in base a caratteristiche fisiche (in questo caso il suono)
- permette la ritenzione temporanea di una quantità limitata di elementi
- ciò avviene attraverso diverse componenti connesse tra loro:
  - un magazzino coinvolto nell'immagazzinamento di informazioni verbali «LOOP FONOLOGICO» che ha un ruolo passivo
  - un processo di ripasso «ripasso articolatorio» che ha un ruolo attivo perché consente di mantenere la traccia ed evitarne il decadimento

# La memoria a breve termine: uditivo-verbale

Processo di ripasso:

- ▶ permette all'informazione verbale di circolare fra il magazzino fonologico di entrata e il buffer fonologico di uscita che prende parte alla produzione del linguaggio.
- ▶ contribuisce alla programmazione articolatoria della produzione verbale perché grazie ai buffer mantiene in memoria i segmenti fonologici prima che avvengano la pianificazione e le procedure articolatorie necessarie alla produzione
- ▶ l'informazione uditivo-verbale ha accesso diretto dopo l'analisi fonologica al magazzino fonologico a breve termine mentre l'informazione verbale presentata visivamente deve essere sottoposta ad una analisi visiva, ad una conversione grafema-fonema e solo poi al ripasso articolatorio

# La memoria a breve termine: uditivo-verbale

La presenza di questa componente rende conto di diversi fenomeni osservati:

- ▶ somiglianza fonologica: stimoli che hanno un suono simile cioè che sono fonologicamente simili si confondono nel magazzino fonologico (es. **monte**, **conta**, **lente** vs pane, stiva, luce) quindi più difficile discriminare tra tracce simili
- ▶ effetto lunghezza stimoli verbali lunghi che richiedono più tempo per essere articolati (ripassati) sono ricordati meno bene

# La memoria a breve termine: uditivo-verbale

La presenza di questa componente rende conto di diversi fenomeni osservati:

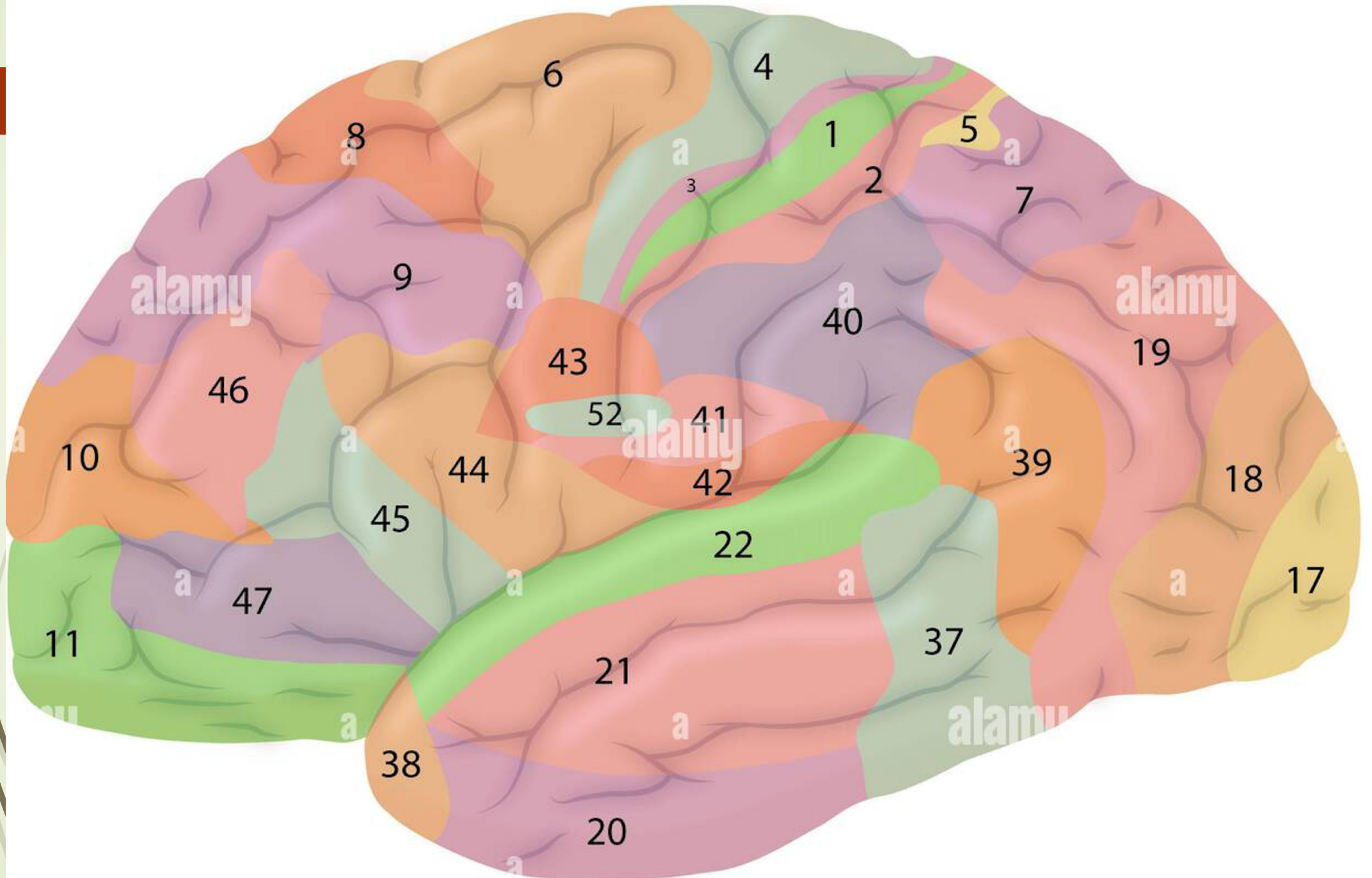
- ▶ soppressione articolatoria articolando una stringa di sillabe (bla, bla) viene impedito il ripasso articolatorio per cui:
  - ▶ si riduce l'ampiezza dello span
  - ▶ si abolisce l'effetto di somiglianza fonologica se la presentazione è visiva
  - ▶ si abolisce l'effetto lunghezza delle parole con presentazione sia uditiva che visiva
- ▶ eloquio incidentale (unattended speech) se si ascolta materiale verbale irrilevante durante la presentazione di parole che andranno ripetute lo span si riduce

# La MBT verbale: correlati neurali

Le informazioni relative ai correlati neurali ci arrivano da studi di:

- correlazione anatomo-clinica in pazienti con deficit selettivi di questo sistema di memoria
- neuroimaging che misurano l'attività cerebrale regionale con la PET o la fMRI in soggetti sani durante compiti di MBT
- stimolazione magnetica transcranica (TMS)
- i pazienti con deficit di MBT verbale hanno nella maggior parte dei casi un danno nel lobulo parietale inferiore sinistro a livello del giro sovramarginale (BA 40) e talora del giro angolare (BA 39)

**il lobulo parietale inferiore è considerato il correlato neurale del magazzino fonologico**



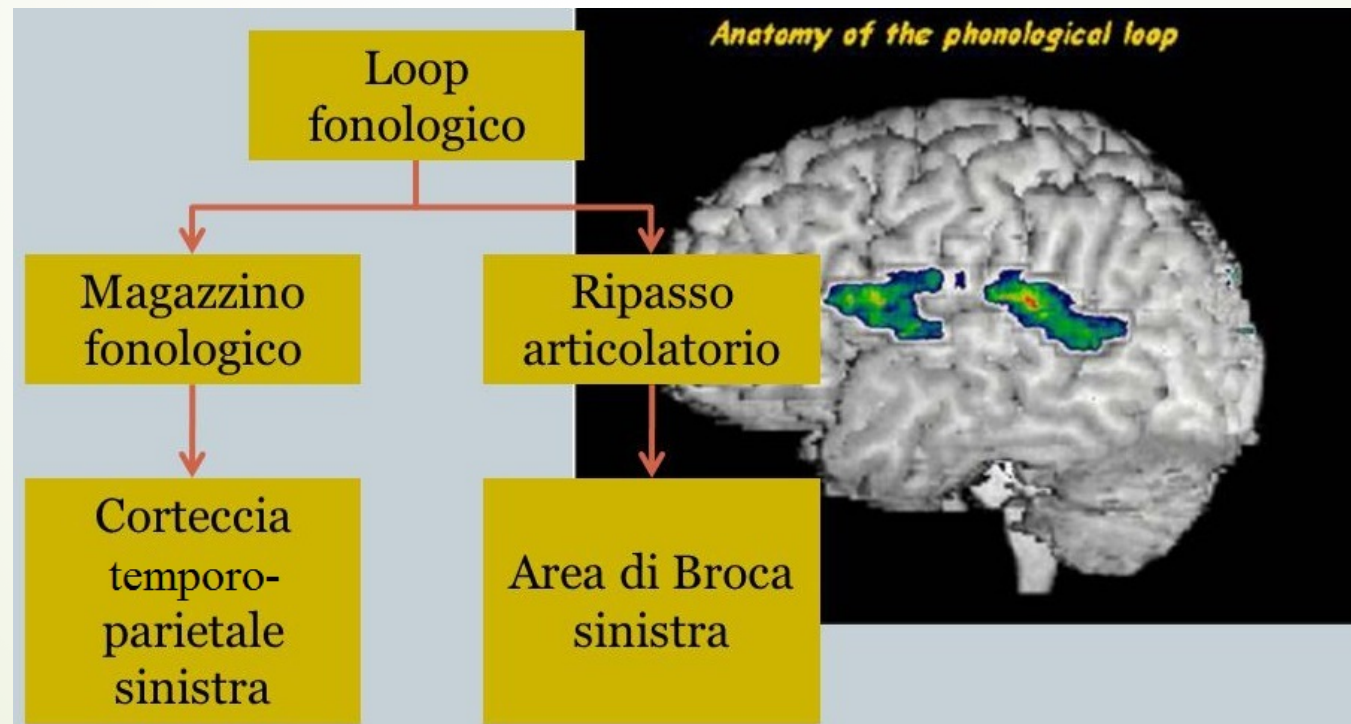
## La MBT verbale: correlati neurali

- ➔ il processo di ripasso articolatorio dipende invece dall'attività dell'opercolo frontale inferiore (BA 44, 45 e 6)
- ➔ nei pazienti con deficit di ripasso articolatorio la lesione interessa l'opercolo frontale, l'insula anteriore e a volte i gangli della base
- ➔ anche pazienti con lesioni cerebellari destre possono avere deficit di MBT verbale



# MBT VERBALE SEDI ANATOMICHE

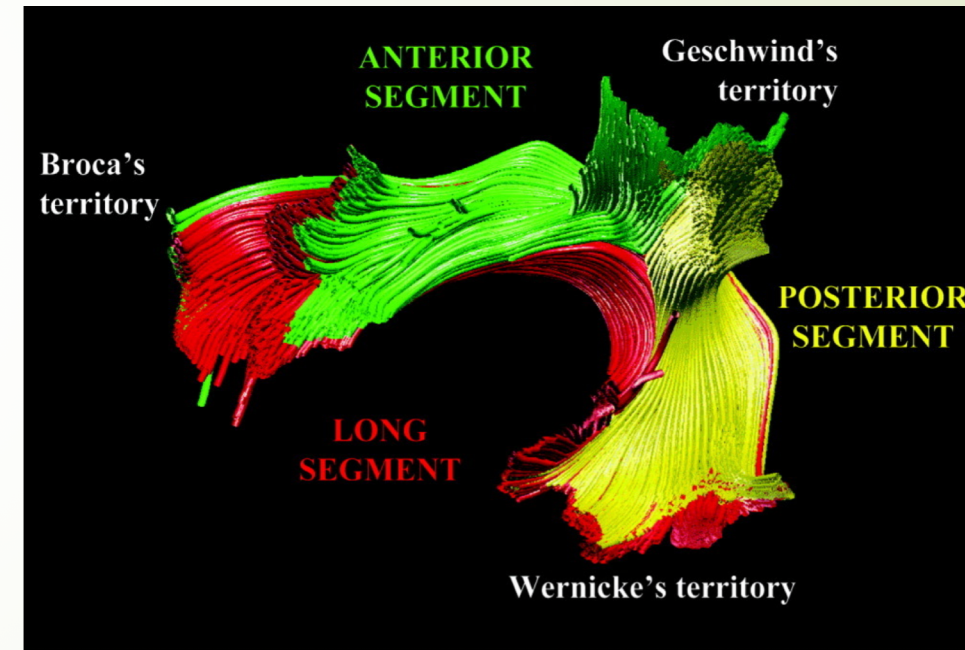
- regioni P inferiori e/o T postero-superiori sn → magazzino fonologico (APP logopenica) →
- F inferiore (area classica di Broca) sn → ripasso articolatorio



# La MBT verbale: correlati neurali

Un'altra struttura implicata nella MBT verbale è il fascicolo arcuato. Baddeley ha infatti ipotizzato dopo gli studi di Catani (2005) che:

- **il segmento diretto** collega l'area di Wernicke dove ha luogo l'analisi fonologica all'area di Broca che è il correlato neurale del buffer fonologico di uscita è quindi responsabile della riproduzione di uno stimolo senza immagazzinamento
- **il tratto anteriore del segmento indiretto** trasmette le informazioni dal giro sovramarginale (loop fonologico) all'area di Broca
- **il tratto posteriore del segmento indiretto** trasferisce l'output dall'area di Wernicke cioè il risultato dell'analisi fonologica al giro sovramarginale (loop fonologico)



# La MBT verbale: quadri clinici

- ▶ pazienti con deficit selettivo di MBT verbale hanno lesioni nelle regioni temporale superiore e parietale inferiore sinistra
- ▶ è descritto un caso di con lesione emisferica destra
- ▶ In relazione alla sede della lesione i pazienti possono mostrare anche:
  - ▶ emianopsia
  - ▶ disturbi del linguaggio, tipicamente afasia di conduzione. Shallice e Warrington sostengono che questo tipo di afasia possa essere distinto in:
    - ▶ deficit di ripetizione di sequenza di parole non correlate tra loro senza che il soggetto compia errori di denominazione (corrisponde a un deficit di MBT che non consente di mantenere una sequenza ordinata di stimoli)
    - ▶ deficit di ripetizione di singole parole con errori fonologico quindi errori di denominazione (forma classica di afasia di conduzione)

## La MBT verbale: quadri clinici

- ▶ pazienti hanno tipicamente una riduzione dello span verbale che migliora quando il materiale è presentato per via visiva contrariamente a quanto avviene nei sani
- ▶ solitamente questo tipo di deficit è la conseguenza di una afasia di conduzione regredita
- ▶ la maggior parte dei pazienti presenta un deficit del magazzino fonologico ma sono descritti anche casi con compromissione del ripasso articolatorio

# La MBT verbale: deficit del magazzino fonologico

- riduzione dello span di memoria immediata per sequenze NON strutturate (lettere, cifre o parole). In generale lo span è superiore per le cifre per il minor numero di alternative intrinseco, è inferiore per le non parole e le parole nuove che non possono usufruire di tracce pre-esistenti
- la prestazione è migliore quando gli stimoli sono presentati in modalità visiva al contrario dei soggetti neurologicamente sani. Il dato indica che ci sono un magazzino visivo ed uno uditivo separati
  - nei pz con deficit visuo-verbale ci si aspettano errori visivi cioè errori relativi alla forma dello stimolo (EF-IL)
  - nei soggetti sani anche su presentazione visiva si possono invece avere errori fonologici proprio perché avviene una ri-codificazione fonologica degli stimoli visivi e un successivo immagazzinamento a BT
  - in alcuni casi ci sono prestazioni analoghe in entrambe le modalità (= span ridotto in entrambe le modalità) suggerendo una contemporanea compromissione dei due magazzini i cui correlati neurali sono adiacenti (regioni posteriori emisfero sn)

# La MBT verbale: deficit del magazzino fonologico

- il deficit non è attribuibile ad un disturbo di analisi fonologica perché i pazienti sono in grado di discriminare se coppie di sillabe sono uguali-diverse (PA-PA; PA-BA)
- il deficit non è attribuibile a problemi di produzione della risposta verbale infatti se si testa lo span con prove di riconoscimento, indicazione e confronto i risultati sono analoghi a quando è richiesta una risposta verbale
- i pz con una riduzione del magazzino fonologico mostrano una riduzione o l'assenza di un effetto recency

# La MBT verbale: deficit del ripasso articolatorio

- i casi descritti sono rari (4)
- di solito questi pazienti hanno anche un deficit di produzione dell'eloquio
- in questi pz lo span migliora se sono testate tramite indicazione che non richiede la ripetizione orale
- la soppressione articolatoria in questi pazienti non ha alcun effetto perché il ripasso è comunque già compromesso
- l'effetto recency è preservato perché dipende da strategie applicate al magazzino fonologico senza intervento del ripasso articolatorio

## Valutazione MBT verbale

- ▶ un deficit selettivo di MBT uditivo-verbale viene rilevato attraverso esame NPS: non viene riportato dal pz
- ▶ eziologia: vascolare, traumatica o neoplastica



# Valutazione MBT verbale

Si valuta attraverso la misurazione dello span:

- soggetti normali: teoricamente  $7_{\pm 2}$ ,  
praticamente  $\geq 4$
- pazienti: media 4,26

Escludere la presenza di:

- deficit di discriminazione fonologica
- alterazioni nei processi di output della risposta (presentare due sequenze, chiedendo se sono uguali o diverse; se una cifra era presente nella sequenza precedente)

# Conseguenze del deficit di MBT verbale

- difficoltà nella comprensione di frasi in cui la posizione delle parole è fondamentale per la comprensione (**l'equatore divide il mondo** in due emisferi, quello nord e quello sud)
- deficit dell'apprendimento del vocabolario di una lingua straniera (ciascun nuovo termine deve essere ripetuto al fine di crearne una rappresentazione fonologica permanente)

# La MBT visuo-spaziale

Due pazienti descritti con doppia dissociazione:

- PV deficit di memoria BT verbale ma preservata memoria visiva
- EDL deficit di sequenze visuo-spaziali (rottura aneurisma dell'ACM di destra) con conservata MBT verbale e presenza sia di effetto di somiglianza fonologica che di soppressione articolatoria
- Anche la MBT spaziale può essere distinta in:

**VISUAL CACHE** (componente visiva)  
magazzino passivo che mantiene  
informazioni relative a stimoli statici

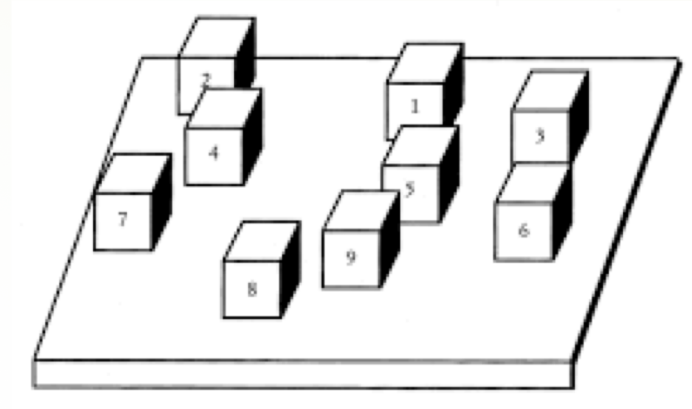
**INNER SCRIBE** (componente spaziale)  
meccanismo di ripasso interattivo che  
rinfresca l'informazione dinamica sui  
movimenti e le sequenze di movimenti

## La MBT visuo-spaziale

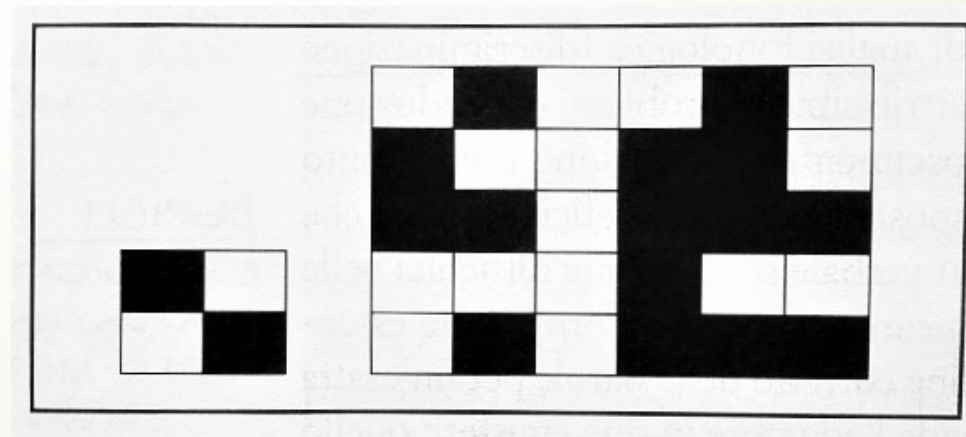
- la dissociazione fra queste due componenti è confermata da studi di pazienti AD
- le aree corticali implicate sono quella parietale posteriore e prefrontale laterale
- Pazienti con lesione P destra avevano una prestazione peggiore dei sinistri e di soggetti con lesioni in altre aree in compiti di ritenzione visiva (scacchiera 4x4 ricordare pattern visivi di 5 quadrati collocati casualmente)
- span spaziale ridotto in soggetti con danno P destro
- si associa spesso a neglect

# Valutazione MBT visuo-spaziale

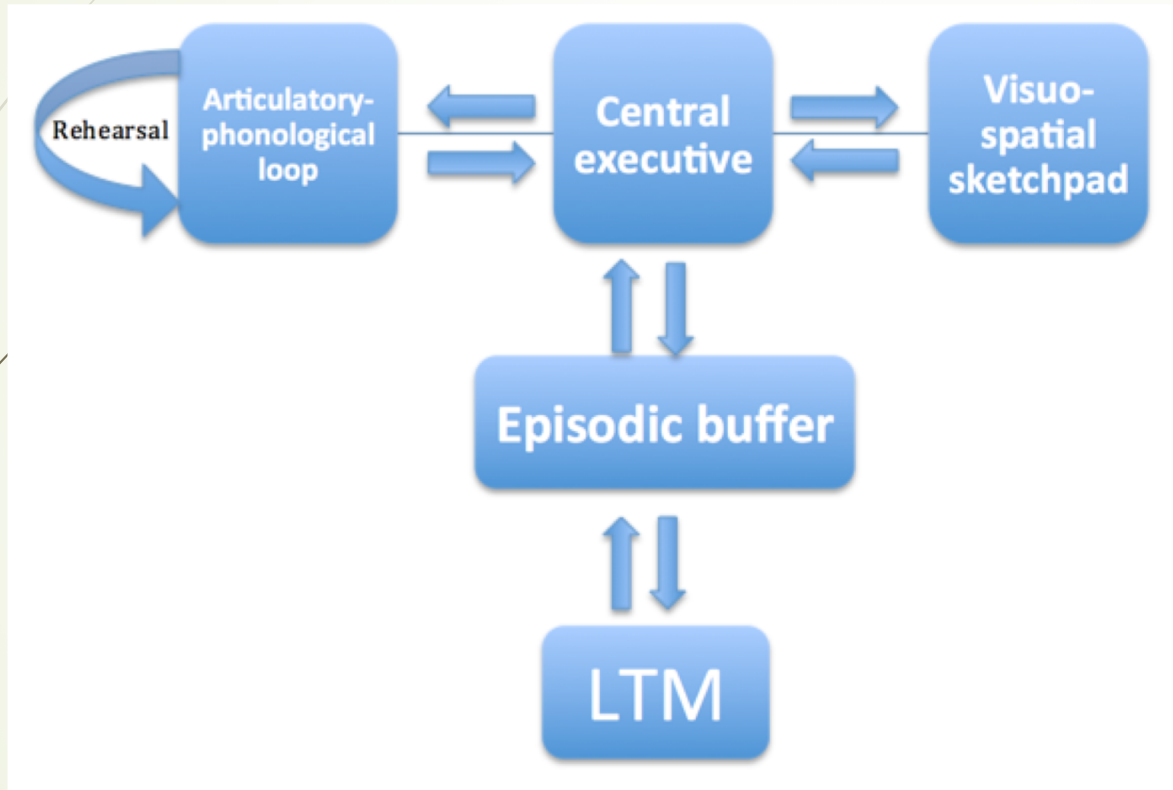
- Test di Corsi



- Test di memoria visiva immediata



# BUFFER EPISODICO



CARATTERISTISTICHE:

1-integra, immagazzina e manipola informazioni provenienti dalla MLT e dalle sue componenti

2-avrebbe sede nella parte anteriore dell'ippocampo di sinistra

# Dissociazioni: deficit di memoria a lungo termine

- Memoria dichiarativa (esplicita)
- Memoria non dichiarativa (implicita)
- i pazienti amnesici apprendono nuove informazioni, abilità motorie e di problem solving in modo inconsapevole
- pazienti con Corea di Huntington possono al contrario avere difficoltà di apprendimento motorio ma essere in grado di ricordare liste di parole

# La memoria dichiarativa

Tulving:

- ▶ distingue tra memoria episodica e memoria semantica
- ▶ ogni sistema di memoria prevede una interazione fra meccanismi di acquisizione, ritenzione e recupero dell'informazione caratterizzati da regole operative specifiche
- ▶ i sistemi di memoria sono multipli, funzionalmente incompatibili (cioè le funzioni di un sistema possono essere svolte solo da quel sistema) e caratterizzati da regole operative diverse



# La memoria semantica ed episodica

- **SEMANTICA** è necessaria per utilizzare il linguaggio, per riconoscere ed elaborare simboli non linguistici, la conoscenza di regole, per la manipolazione di simboli e suoni, per la conoscenza del mondo
- **EPISODICA** riceve ed immagazzina eventi connotati temporalmente e le loro relazioni spazio-temporali. Questo tipo di memoria sottende anche i ricordi di episodi esperiti personalmente

# Differenze fra memoria episodica e semantica-tipo di informazione

- Fonte: entrambi i sistemi ricevono informazioni dall'ambiente esterno e interno. Una pura sensazione può essere sufficiente come fonte per l'episodica ma per la semantica è necessario che un evento sia compreso sia messo in relazione con le nostre conoscenze
- Elementi: l'elemento informativo della m. episodica è un evento, un episodio; quelli del sistema semantico non hanno un tempo e un luogo
- Organizzazione: le informazioni nel sistema episodico sono organizzate su un asse temporale che però non è il solo perché la memoria episodica è associata all'esperienza soggettiva di cogliere un episodio come passato indipendente dal fatto che ne preceda o segua un altro. Nella memoria semantica l'organizzazione avviene sulla base di relazioni

# Differenze fra memoria episodica e semantica-tipo di informazione

- **Referenza:** nella m.episodica gli elementi si riferiscono solo alla persona che ricorda al suo passato. Le conoscenze della memoria semantica non si riferiscono ad una persona in particolare ma a tutti i membri di una società
- **Veridicità:** basato sulla credenza personale nella memoria episodica mentre necessita di quella sociale per la semantica (es. dove ero io stamattina; romanzo di Verga)

# Deficit di MLT: la sindrome amnesica

Le sindromi amnesiche sono caratterizzate da:

- grave deficit nell'apprendimento di nuove informazioni: amnesia anterograda
- deficit che possono essere più/meno rilevanti di relative informazioni acquisite prima dell'evento patologico: amnesia retrograda
- le capacità intellettive rimangono intatte

# Deficit di MLT: la sindrome amnesica

Le sindromi amnesiche sono caratterizzate da:

- ▶ differenziazione tra le capacità intellettive intatte e deficit di memoria che può consentire la distinzione eziopatogenetica (amnesia anterograda ≠ AD)
- ▶ il paziente amnesico solitamente ha una preservata MBT ed è in grado di apprendere compiti percettivo motori (abilità procedurali preservate)
- ▶ può essere conservato l'apprendimento implicito, attraverso il **priming**
- ▶ solitamente è preservata la memoria semantica

# Substrati anatomici dell'amnesia

1. Lesioni bilaterali a strutture cortico-sottocorticali che fanno parte del circuito di Papez:

- ippocampo,
- fornice,
  
- corpi mammillari,
- il fascio mammillo-talamico
- talamo (nuclei dorsomediali)
  
- giro del cingolo



parti del DIENCEFALO

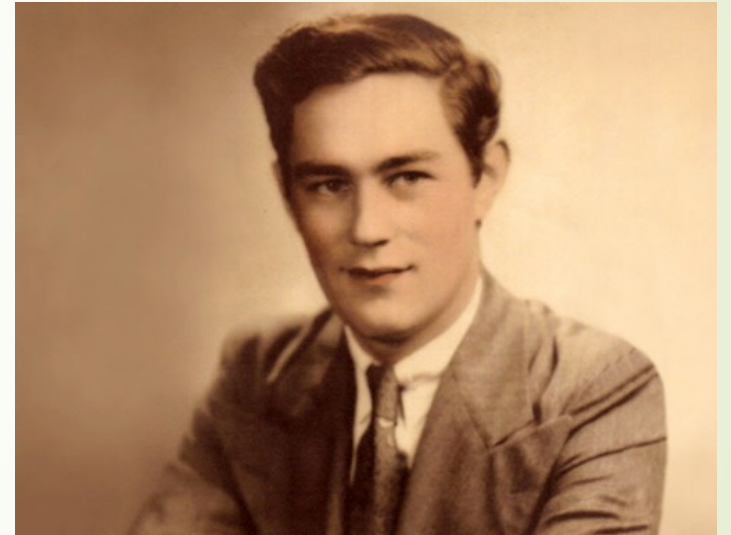
# Substrati anatomici dell'amnesia

2. Lesioni della regione fronto-basale che comprende:

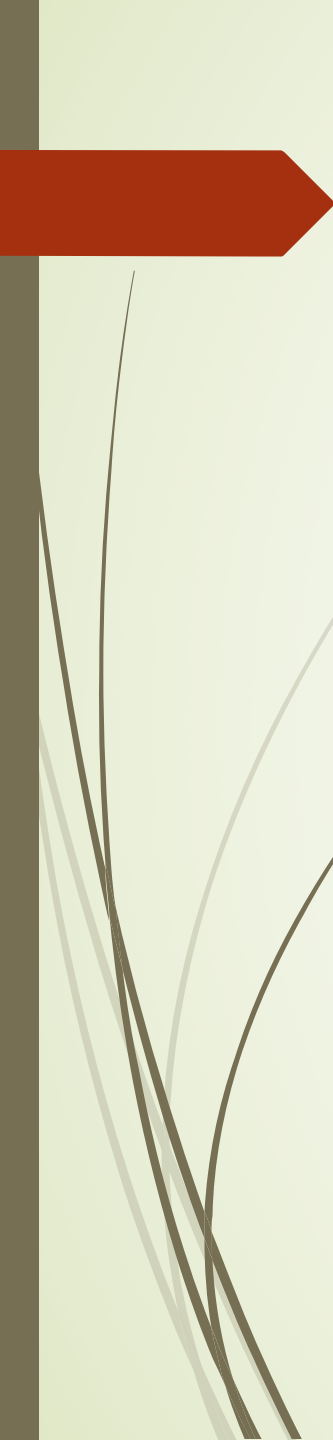
- ▶ setto pellucido
- ▶ nuclei del setto: sono nuclei colinergici che proiettano anche alla regione ippocampale, all'amigdala e ai nuclei dorso-mediali del talamo; quindi sostanzialmente il deficit amnesico di origine fronto-basale può essere di fatto la manifestazione di una disconnessione della via setto-ippocampale.

## Harry Gustav Molaison (1926-2008)

- il primo caso descritto con grave quadro amnesico è quello di HM
- asportazione corteccia mediale dei politemporali, quella piriforme, entorinale, perinale, subiculum, amigdala, la parte anteriore dell'ippocampo e il giro dentato per trattare un'epilessia farmaco-resistente
- l'esito fu un deficit di acquisizione di nuove informazioni ma intatte capacità di apprendimento motorio, percettivo e visuo-percettivo.
- HM non ebbe mai la conoscenza dichiarativa di «aver imparato», ma l'apprendimento fu inferito dal miglioramento della sua performance.





- 
- Le epilessie che originano da danno del tessuto neuronale nelle aree temporali e che sono farmaco-resistenti sono attualmente sottoposte a procedure di chirurgia dell'epilessia. Attraverso la RM funzionale e l'EEG possono essere individuate con grande precisione le aree da cui origina il focus epilettogeno.
  - Il danno strutturale è solitamente definito come **sclerosi ippocampale** o temporale mesiale (STM) causata da danni perinatali o nella prima infanzia. L'asportazione di parte dell'ippocampo consente di ridurre la sintomatologia epilettica.
  - Nelle procedure di chirurgia dell'epilessia è fondamentale uno studio delle aree temporali NON epilettogene, al fine di indagare l'organizzazione funzionale per non determinare un danno equivalente a quello di una lesione bilaterale.

# Amnesia da episodi ischemici o ipossici

- Ischemie e ipossie cerebrali possono causare quadri tipici amnesici.
- Le lesioni conseguono a: arresto cardiaco, avvelenamento da monossido di carbonio, OSAS (sindrome delle apnee ostruttive), casi di perdita di coscienza prolungata (es. trauma cranico), cause infettive e vascolari (es. rottura aneurisma)
- Solitamente la MBT è risparmiata, così come le capacità intellettive. Nella maggior parte dei casi questi quadri clinici sono dovuti a sofferenza delle lesioni temporali mesiali.

# Amnesia globale transitoria

Durata < 24h (in genere 4-8h)

L'evento deve essere riportato da un osservatore attendibile

Caratterizzata dalla presenza di netta amnesia globale, più accentuata per eventi recenti (nell'arco di poche ore o di alcuni anni)

Sono assenti:

- alterazioni dello stato di coscienza
- perdita dell'identità personale
- altri disturbi cognitivi (bene MBT)

Il comportamento del pz è normale, MA la conservazione della metamemoria determina l'ansia reattiva che lo porta a riproporre incessantemente le stesse domande, tipiche della sindrome

# Amnesia globale transitoria

- Assenza di segni neurologici focali
- In fase acuta possibile presenza di sintomi vegetativi come cefalea, nausea e vertigini
- L'episodio non deve essere stato preceduto da crisi comiziali o da trauma cranico
- Le cause sono ignote: sono stati ipotizzati meccanismi vascolari (nello specifico del circolo venoso, come piccole trombosi delle vene profonde o insufficienza valvolare-giugulare).
- Alterato funzionamento temporaneo del circuito ippocampo- limbico, che ha un ruolo fondamentale nella formazione delle tracce mnestiche.

# Amnesia globale transitoria

- Il disturbo si risolve spontaneamente
- I ricordi sono riacquistati progressivamente a partire da quelli più remoti
- Residua lacuna mnestica relativa al periodo della AGT
- Possono essere fattori precipitanti:
  - l'immersione in acqua fredda o calda
  - lo sforzo fisico
  - stress emotivi o psicologici
  - dolore
  - procedure mediche
  - rapporti sessuali
  - manovra di Valsalva

# Amnesia Globale Transitoria ad eziologia vascolare

- ▶ se il TIA riguarda il territorio di distribuzione della ACP può essere presente sindrome amnesica
- ▶ un infarto che interessa il territorio delle arterie talamo-perforanti può determinare un danno del talamo mediale con conseguente amnesia diencefalica spesso accompagnata da sonnolenza e segni neurologici focali
- ▶ la presenza di un disturbo di linguaggio può essere interpretato dall'osservatore come un disturbo di memoria e portare quindi ad un'erronea classificazione

# Amnesia Globale Transitoria vs altre forme di amnesia

## ➤ Delirium:

- presente alterazione dello stato di coscienza
- compromissione dello stato di vigilanza e dell'attenzione, dell'orientamento, del pensiero astratto e della memoria, del comportamento e del ciclo sonno-veglia
- alterazione della percezione sensoriale tipo allucinosi o allucinazioni prevalentemente visive ma anche uditive

video paziente <https://www.youtube.com/watch?v=DeA0Ke2ul20>

# Amnesia post-traumatica

Si riferisce ad un periodo di durata variabile in cui il paziente è:

- confuso e disorientato
- generalmente anosognosico
- ha amnesia retrograda e anterograda
  - l'amnesia retrograda tende a ridursi ma permane una lacuna mnestica di durata variabile, relativa ai momenti che hanno preceduto l'evento traumatico (es. incidente stradale)
  - con il tempo il pz ricomincia ad apprendere nuove informazioni



# AMNESIA DA DANNO VASCOLARE

- ▶ I quadri amnesici possono essere conseguenti ad un danno vascolare.
- ▶ In particolari la rottura di un aneurisma può riguardare
  - ▶ arteria cerebrale posteriore → determina danno delle aree temporali mesiali
  - ▶ arteria comunicante anteriore → danno aree fronto-basali

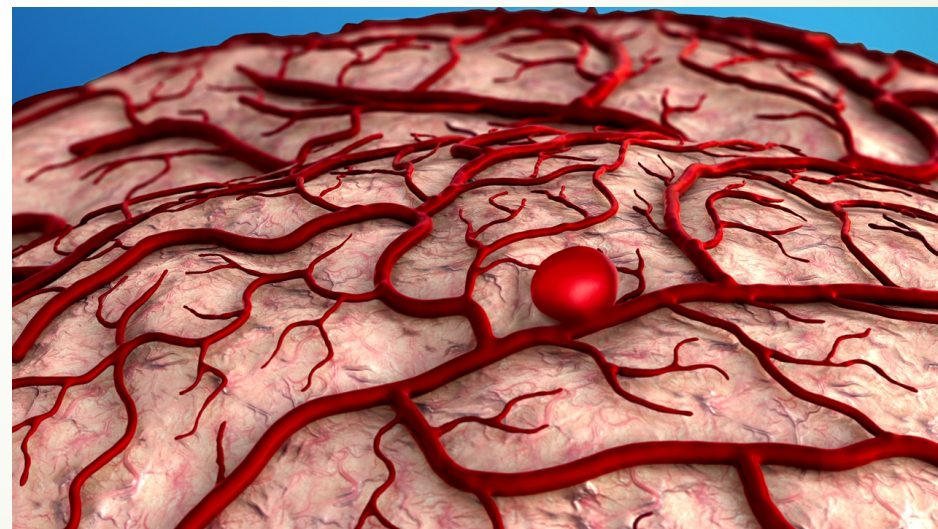


Saccular Aneurysm

Fusiform Aneurysm



Ruptured Aneurysm



# ENCEFALITI

Sono il risultato di una infiammazione che si manifesta quando un virus/batterio infetta direttamente l'encefalo o scatena l'infiammazione. Anche il midollo spinale può essere colpito, con conseguente encefalomielite acuta

- ▶ i batteri causano encefalite, solitamente come parte di una meningite batterica (meningoencefalite)
- ▶ i protozoi, come le amebe che causano la toxoplasmosi (nelle persone immunodepresse) o quelli che causano la malaria, possono infettare l'encefalo e causare encefalite
- ▶ i virus tipici sono: l'herpes simplex, l'herpes zoster (varicella), il citomegalovirus o il virus del Nilo occidentale

# ENCEFALITI

- ▶ a volte un'infezione cerebrale, un vaccino o un altro disturbo scatena una reazione immunitaria insolita che causa l'attacco delle normali cellule cerebrali da parte del sistema immunitario (reazione autoimmune) provocando una infiammazione del cervello
- ▶ le infezioni cerebrali dovute a una reazione autoimmune a volte si sviluppano nei soggetti affetti da tumore; in tal caso, il disturbo prende il nome di encefalite paraneoplastica.

# ENCEFALITI

- ▶ quindi l'encefalite si può manifestare nei seguenti modi:
  1. un virus infetta direttamente l'encefalo.
  2. un virus che ha causato un'infezione in passato si riattiva e danneggia direttamente l'encefalo.
  3. un virus o un vaccino o un altro evento scatena una reazione che causa l'attacco del tessuto cerebrale da parte del sistema immunitario (una reazione autoimmune).

# Encefalite erpetica

Encefalite da virus herpes simplex determina gravi forme di amnesia e può interessare un'alterazione funzionale dei lobi temporali mesiali, della corteccia orbitofrontale, del cingolo e le regioni fronto-basali.

- ▶ nelle fasi iniziali, i pazienti possono presentare episodi confusionali, febbre, crisi epilettiche e perdita di coscienza.
- ▶ nelle fasi sub-acute il deficit più preminente è di tipo neuropsicologico e riguarda una grave amnesia anterograda e retrograda che solitamente si estende anche a periodi prolungati antecedenti alla lesione.

Disturbi prevalenti:

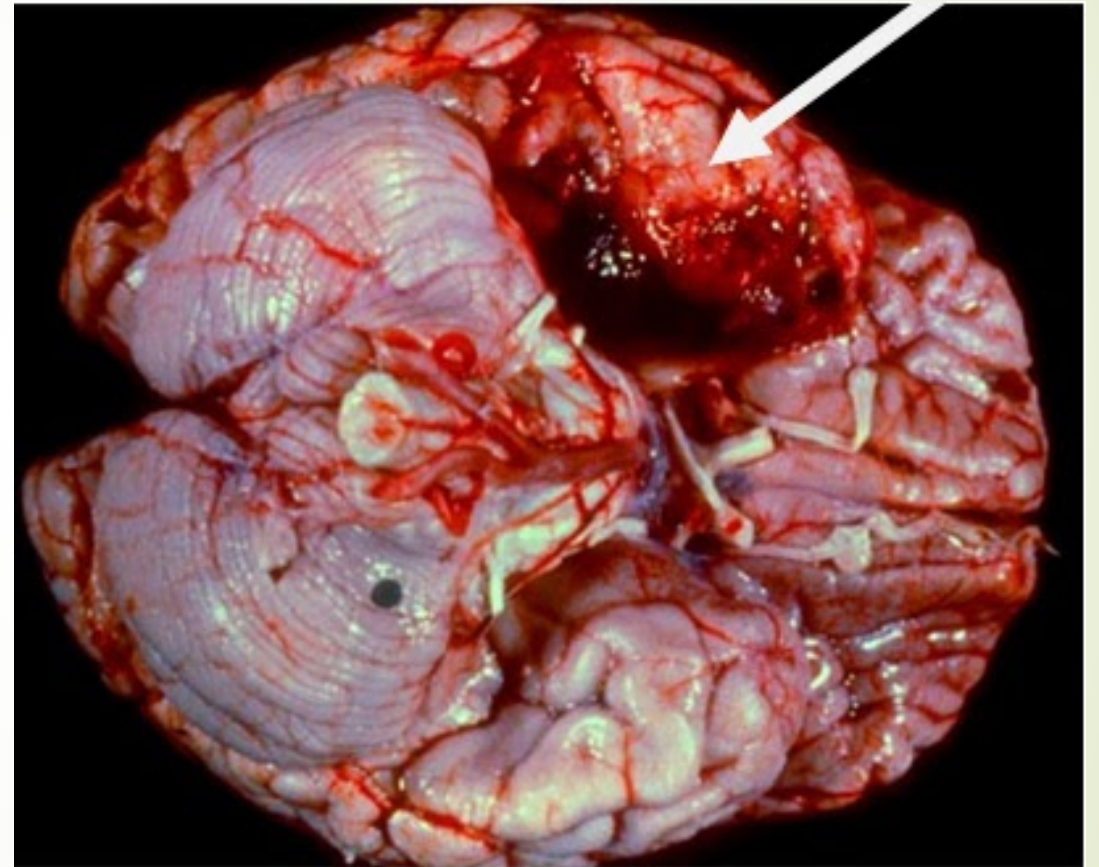
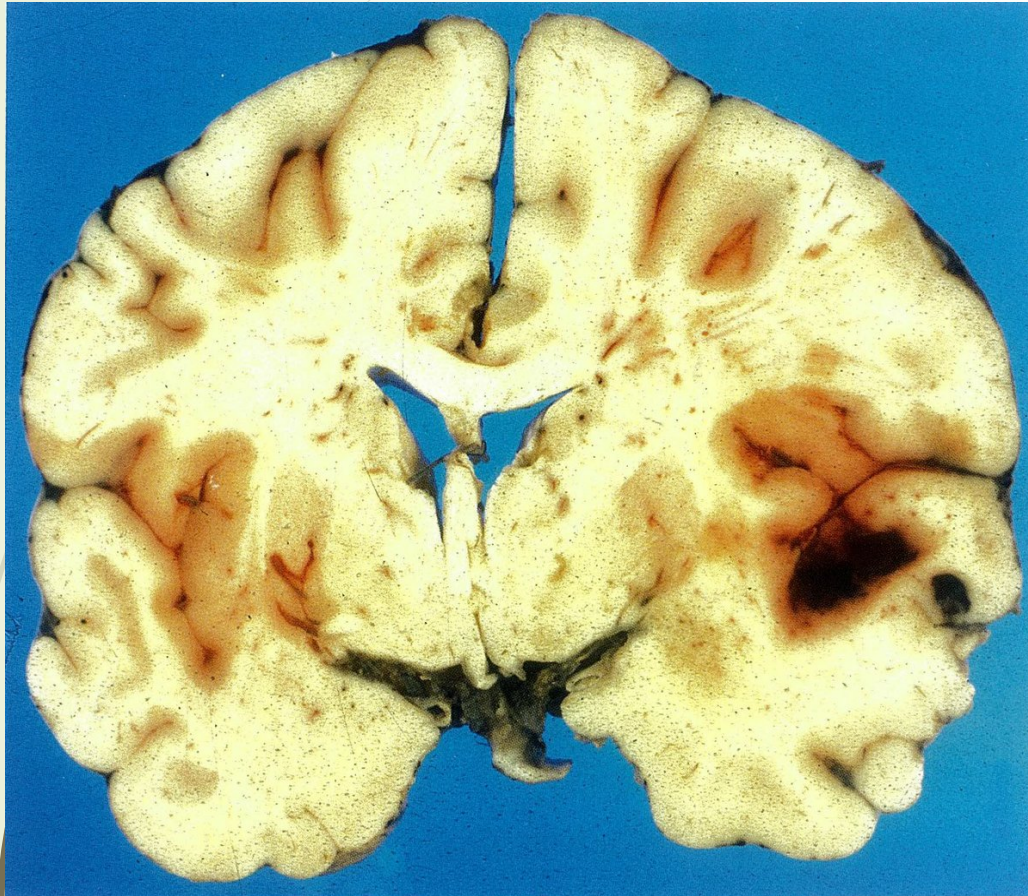
- ▶ memoria anterograda: l'entità del disturbo tende ad essere variabile nei soggetti
- ▶ deficit di linguaggio: anomie o disturbi di carattere semantico
- ▶ delle funzioni esecutive
- ▶ della regolazione emozionale

# Encefalite erpetica

Compromissione delle strutture limbiche:

- corteccia T mesiale
- ippocampo (memoria)
- amigdala
- giro del cingolo
- insula (articolazione)
- talamo (recupero lessicale)
- aree F orbitali

# Encefalite erpetica



# Caso clinico encefalite erpetica

**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA



Dipartimento Integrato di Neuroscienze  
Unità Operativa di Neurologia  
Ospedale Civile Sant'Agostino Estense



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena

Via Giardini, 1355  
Baggiovara  
41126 Modena  
tel. : 059396111  
fax.: 0593962409

Servizio di Neuropsicologia  
Tel: 059-3961483

**Nome:** LG

**Prot.** 173/2024

**Età:** 73 **Scolarità:** diploma di scuola media inferiore

**Data esecuzione dei test:** 26 marzo 2024

**Tel.:** 123456689

## VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

### LINGUAGGIO

Boston Naming Test  
Fluenza fonemica

Fluenza semantica

Test Piramidi e Palme (versione verbale)

### Punteggio corretto

14,41\*\*

17,73\*\*

31,93

39,31\*\*

### Valore soglia

≥ 43

limite esterno > 17,77

limite interno > 20,34

limite esterno > 28,34

limite interno > 30,7

≥ 40,78



## ABILITA' PRASSICHE E VISUO-SPAZIALI

Figura complessa di Rey

copia immediata

27,16\*\*

limite esterno > 27,99  
limite interno > 33,24

### MEMORIA A BREVE TERMINE

**Verbale:** Span di cifre diretto

5,49

≥ 4,26

**Verbale:** Span di cifre inverso

2,52\*\*

≥ 2,65

**Spaziale:** Span di cubi diretto

4,50

≥ 3,46

### MEMORIA IMPLICITA

Stem Completion test

parole lista di studio  
parole nuove

-0,35  
-0,91

nella norma  
nella norma

### MEMORIA ANTEROGRADA

**Verbale**

FCSRT

Rievocazione libera immediata

8,73\*\*

≥ 21,27

Rievocazione totale immediata

5\*\*

≥ 35

Indice di sensibilità al cue

0,04\*\*

≥ 0,61

**Spaziale**

Span di cubi + 2

**non apprende al 15° tentativo\*\***

**Visiva**

Figura complessa di Rey

copia differita

12,89

limite esterno > 6,195  
limite interno > 12,392

## ASTRAZIONI

Matrici Raven 1947

**24,58\***

limite esterno >20,75

limite interno >25,68

Somiglianze WAIS IV

**7\*\***

≥ 8

## ABILITA' ATTENTIVE ED ESECUTIVE

Matrici attentive

31,7

≥ 23,9

Fluenza fonemica

**17,73\*\***

limite esterno >17,77

limite interno >20,34

FAB

**10,06\*\***

≥ 12,03

Stroop Test:

Effetto interferenza tempo

20,25

≤ 36,91

Effetto interferenza errori

**6,25\*\***

≤ 4,23

Trail Making Test

Parte A

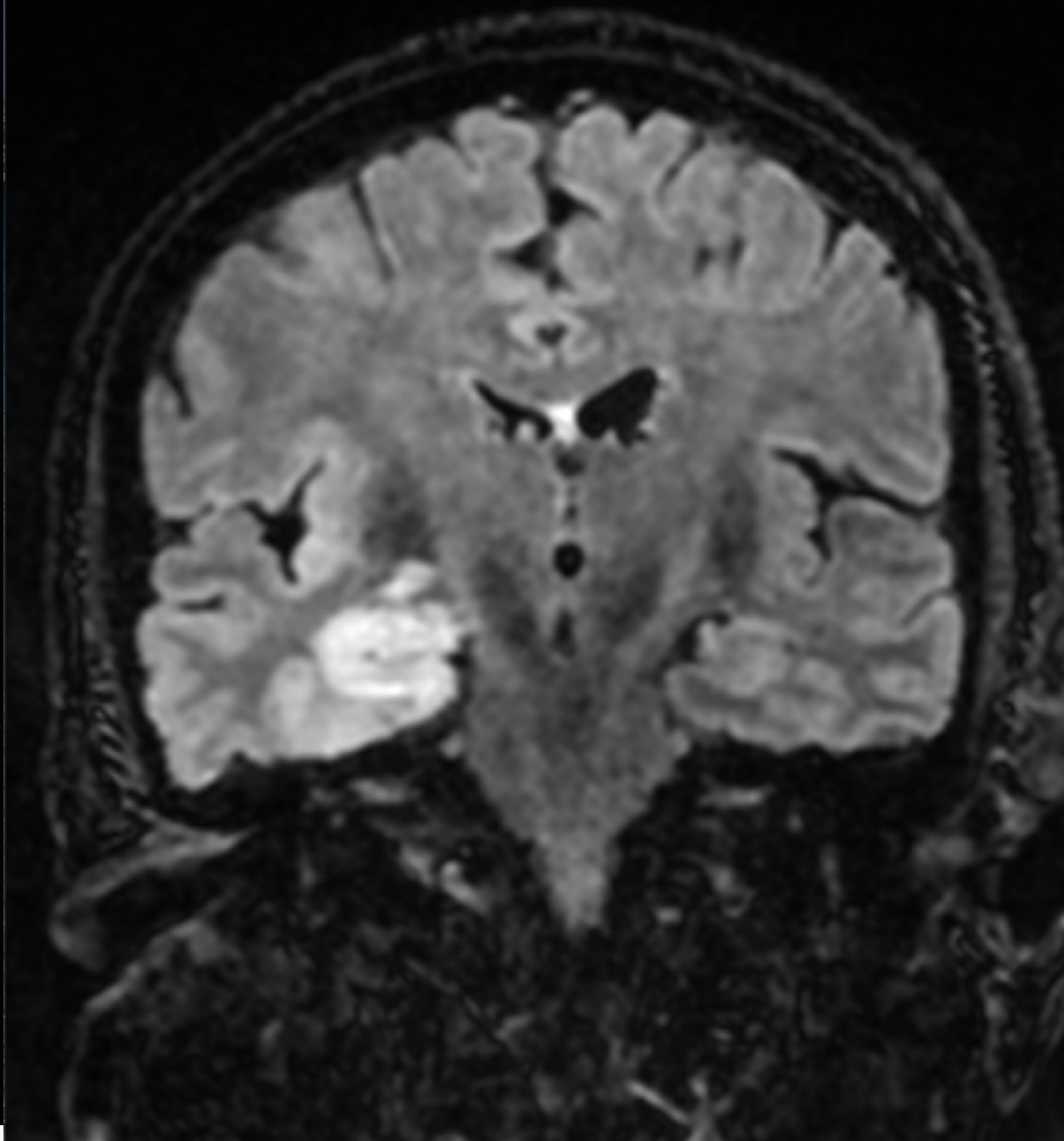
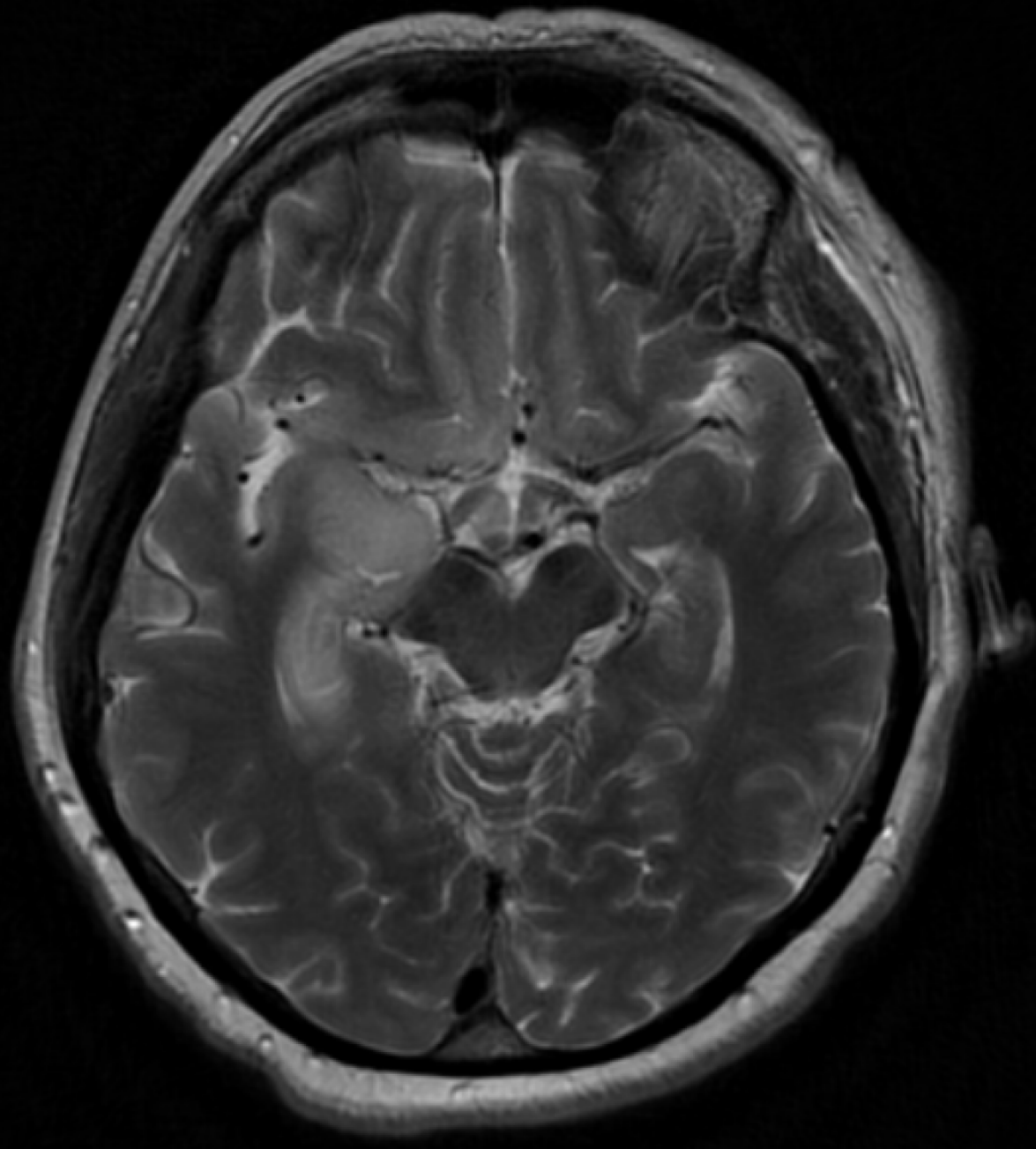
**156\*\***

≤ 126

Parte B

interrotto

≤ 293



## OSSERVAZIONI

La Sig.ra LG, seguita dall'Ambulatorio per le Epilessie di questa struttura per stato epilettico sintomatico acuto di encefalite erpetica, giunge alla nostra osservazione al fine di eseguire una valutazione formale delle funzioni cognitive. In anamnesi ipertensione arteriosa, alterata glicemia a digiuno, dislipidemia, ricovero nel 2007 per possibile pericardite, pregressa emorroidectomia; a dicembre 2022 ha eseguito intervento di quadrantectomia mammaria seguita da RT. A marzo 2021 è stata ricoverata presso l'U.O. di Neurologia di questa struttura per encefalite erpetica (HSV1); la TC encefalo in acuto evidenziava un quadro di ipodensità edematosa temporo-polare, temporo-mesiale e amigdalopocampale a destra con aspetto rigonfio confermate alla RMN encefalo. Il decorso clinico è stato complicato dalla comparsa di stato epilettico non convulsivo con anomalie fronto-temporali trattato con Valium e, a seguire, con Vimpat; per persistenza all'EEG di frequenti crisi elettriche a partenza fronto-temporale destra è stato impostato Nubriveo con progressiva risoluzione dello stato. Al momento della dimissione la paziente presentava mutacismo, eloquio spontaneo scarno ma intellegibile in assenza di altri deficit focali per cui è stata successivamente ricoverata presso Villa dei Tigli per un percorso riabilitativo raggiungendo gli obiettivi di parziale autonomia potendo deambulare con moderata assistenza dal punto di vista motorio. Effettuata anche valutazione logopedica con quadro finale di afasia transcorticale sensoriale (buona la ripetizione, eloquio fluente senza alterazioni fonemiche ma con parafasie verbali e semantiche e grave compromissione della comprensione). Da allora libertà da crisi per cui all'ultimo controllo neurologico è stata concordata una riduzione della terapia anticrisi. A maggio 2022 ha eseguito una RMN encefalo di controllo con riscontro di evoluzione gliotico-atrofica dell'encefalite con coinvolgimento anche delle strutture temporali di sinistra. Al colloquio anamnestico odierno la figlia riferisce una graduale ripresa delle autonomie di base in seguito al ricovero riabilitativo; risulta ora supervisionata o accompagnata nell'esecuzione delle commissioni esterne perchè più insicura nella programmazione delle attività quotidiane per cui tende a chiedere aiuto ai familiari. Sono presenti difficoltà di memoria per eventi recenti e disorientamento spaziale anche in percorsi noti, per cui non guida più; tali alterazioni cognitive sono descritte come fluttuanti dalla figlia.

All'esame odierno la paziente appare adeguata e collaborante, orientata nelle coordinate spaziali ma solo in parte in quelle temporali (sbaglia l'anno e la stagione). L'eloquio spontaneo è fluente e informativo, privo di inceppi anomici; alle prove formali di linguaggio emergono tuttavia un deficit di denominazione, caratterizzato da parafasie semantiche, anomalie talvolta compensate da circonlocuzioni e più rare parafasie fonemiche, e una difficoltà nella generazione di liste di parole per la sola modalità fonemica. Si associa anche una caduta alla prova di associazione semantica con stimoli verbali.

Le ulteriori prove somministrate documentano:

- ✘ una caduta alla copia immediata della figura complessa di Rey, nella quale spicca una difficoltà più evidente nella riproduzione degli elementi presenti nella porzione sinistra del modello;
- ✘ un deficit di memoria a lungo termine verbale e spaziale: al test FCSRT emergono prestazioni nettamente inferiori alla soglia normativa di riferimento in tutte le variabili di memoria immediata indagate, con beneficio nullo alla presentazione di suggerimenti semantici; allo span di cubi+2 non è mai in grado di ritenere la sequenza target per tre tentativi consecutivi;
- ✘ nell'ambito delle funzioni attentivo-esecutive, una caduta alla prova di ricerca visiva del TMT, a causa di un rallentamento ideativo, al test di Stroop, per la mancata inibizione di risposte cognitive automatiche, e alla prova di memoria di lavoro, quando deve ripetere una sequenza di cifre in ordine inverso. La somministrazione della parte B del TMT è stata interrotta a causa di marcate difficoltà sia nel rispettare la corretta alternanza alfa-numerica sia nella ricerca visiva degli stimoli target;
- ✘ una alterazione delle abilità logiche che si manifesta con la difficoltà ad astrarre dei concetti verbali ed in misura minore nell'analisi logica non verbale.

Risultano indenni da compromissione l'ampiezza di entrambi gli span di memoria a breve termine, l'apprendimento visivo.

In conclusione, la valutazione odierna documenta la presenza di alterazioni che coinvolgono la maggior parte dei domini cognitivi indagati sono infatti deficitarie le competenze semantico-lessicali (denominazione, associazione semantica), la prassia costruttiva, le funzioni attentivo-esecutive ma soprattutto i processi di apprendimento di codifica/immagazzinamento delle informazioni.

# Encefaliti autoimmuni

Le encefaliti autoimmuni sono causate dall'attivazione di anticorpi contro degli antigeni (molecola in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario come estranea o pericolosa), che sono collocati sulla superficie dei neuroni. Gli anticorpi possono essere diretti contro:

- recettori del glutammato (tipo NMDA o AMPA)
  - recettori gaba, canali del potassio (anti-VGKC) o proteine anti- VGKC
1. gli antigeni hanno un ruolo diretto o indiretto nella trasduzione del segnale sinaptico, che se alterato può determinare alterazioni di natura neurologica e psichiatrica.
  2. queste sindromi sono potenzialmente letali, possono avere un'eziologia paraneoplastica o non paraneoplastica.
  3. la frequenza di tumori varia dal 10 al 70% a seconda del tipo di anticorpi.

# Encefaliti autoimmuni

La **diagnosi** delle encefaliti autoimmuni è basata:

- sul quadro clinico
- su risultati di analisi del liquor in cui aumentano i globuli bianchi come effetto dell'infezione (ricerca di anticorpi del virus sul siero o su CSF)
- EEG e RM (edema e infiammazione delle aree infettate, a livello dell'encefalo, del cervelletto, del tronco, o talvolta anche del midollo).

# Encefaliti autoimmuni

► In relazione alle cause il trattamento è:

1. un farmaco antivirale
2. un antibiotico
3. corticosteroidi (prednisone o metilprednisone) e/o altri farmaci



# Encefaliti autoimmuni

- In relazione alle cause il trattamento è:
  4. plasmateresi che rimuove il plasma del paziente in cui sono contenuti gli anticorpi anomali dal sangue, o immunoglobuline (anticorpi ottenuti dal sangue di persone con un sistema immunitario normale), somministrati per via endovenosa.
  5. per gli altri virus e per la maggior parte delle altre cause, non è disponibile un trattamento specifico. Il trattamento solitamente prevede il fatto di alleviare i sintomi (come crisi convulsive e febbre) e, quando necessario, fornire un supporto (ad esempio, con un tubo respiratorio) finché l'infezione si attenua (in circa 1-2 settimane).

# Encefaliti limbiche

I deficit prevalenti sono:

**1. crisi epilettiche**

**2. disturbi di memoria:**

- prevalentemente episodica
- possibile amnesia retrograda ed autobiografica.
- possibili alterazioni della WM

**3. sintomi psichiatrici:**

- alterazioni dell'umore
- sintomi produttivi
- sintomi extra-limbici: coinvolgimento ipotalamico, con disturbi del sonno e disautonomia; nel contesto di una encefalomyelite paraneoplastica, è possibile riscontrare il coinvolgimento del cervelletto e del midollo spinale.

# Encefaliti limbiche

I disturbi di memoria trovano giustificazione nella presenza di danno ippocampale

L'amigdala è considerata una delle strutture più rilevanti del sistema limbico, con un ruolo nella modulazione di funzioni sia cognitive che sociali

Alcuni sintomi neuropsichiatrici sembrano in parte ascrivibili ad un coinvolgimento dell'amigdala nel processo autoimmune, in particolare del complesso baso-laterale (BLA)

Nel BLA confluiscono:

- informazioni sensoriali provenienti dal talamo e dalla corteccia
- informazioni di tipo emozionale

# Encefaliti limbiche

Il BLA:

- **è implicato nel controllo della paura e dell'ansia** (connessioni con la porzione centrale dell'amigdala, la porzione ventrale dell'ippocampo e il nucleo basale della stria terminale)
- **modula i comportamenti di dipendenza e di ricompensa** (connessioni con il nucleo accumbens e la corteccia prefrontale mesiale)
- **modula i processi di memoria** (connessioni con l'ippocampo e la corteccia prefrontale)

# Encefaliti con anticorpi anti-Ma2

1. può presentarsi con un disturbo di memoria isolato e mostrare successivamente disordini di tipo esecutivo o del comportamento con aspetti di tipo depressivo o psicotico
2. l'andamento subacuto può mimare una demenza di tipo degenerativo FT o una Creutzfeld-Jacob
3. alla RM nel 60% dei casi coinvolte strutture T mesiali, in particolare la porzione anteriore dell'uncus, l'amigdala e gli ippocampi
4. un deficit di riconoscimento di emozioni come la paura e il disgusto attraverso le espressioni facciali e le voci è stato descritto in pz con encefalite anti-Ma2

# Encefaliti con anticorpi anti-NMDAR

Sintomi prodromici simil influenzali

Presenti:

- franchi disturbi psicotici: deliri, allucinazioni, agitazione, aggressività, catatonia
- crisi epilettiche nell'80% dei casi
- movimenti oro-buccali o degli arti nel 90% dei casi, ritenuti erroneamente manifestazioni di tipo epilettico
- alterazione del livello di coscienza associata ad instabilità disautonomica ed episodi di ipoventilazione

# Encefaliti con anticorpi anti-NMDAR

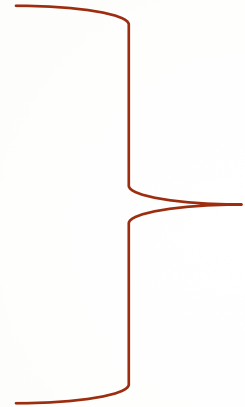
- confusa inizialmente con disturbo depressivo maggiore, psicosi acuta o intossicazione da sostanze
- alterazioni:
  - comportamento: irritabilità, insonnia
  - linguaggio: accelerazione del linguaggio, mutacismo o inerzia verbale
- i disturbi cognitivi e comportamentali tendono a perdurare molto oltre il periodo di ospedalizzazione, richiedendo un approccio di trattamento multidisciplinare

# Encefaliti con anticorpi anti-AMPA

Confusione subacuta

Disorientamento

Perdita di memoria



Possibile diagnosi erronea di  
demenza

Due casi con psicosi atipica, uno dei quali presentava anche afasia motoria



# Encefaliti con anticorpi anti-GABAbR

1. esordio è tipicamente caratterizzato dalla comparsa di epilessia
2. ubiquitari nel SNC, ma le regioni più ricche sono: ippocampo, talamo e nel cervelletto
3. tutti i pz presentano:
  - confusione
  - perdita di memoria
  - alterazioni del comportamento
  - manifestazioni di tipo psichiatrico